

**PCT**WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 9/16, 31/445, A61P 25/18, 25/24, 25/30, 9/10</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 00/35423</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 22 June 2000 (22.06.00)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/US99/27705 <b>(22) International Filing Date:</b> 22 November 1999 (22.11.99) <b>(30) Priority Data:</b> 09/212,986 16 December 1998 (16.12.98) US <b>(71) Applicant:</b> AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; Route 202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US). <b>(72) Inventors:</b> KOHN, Rachel, S.; 64 Twin Oaks Oval, Springfield, NJ 07081 (US). HANLEY, Stephen, J.; 29 Potterstown Road, Lebanon, NJ 08833 (US). COMISKEY, Stephen, J.; 105 Steeplechase, Doylestown, PA (US). <b>(74) Agent:</b> GUPTA, Balaram; Aventis Pharmaceuticals Inc., Route 202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).	<b>(81) Designated States:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Published</b> <i>With international search report.</i>	
<b>(54) Title:</b> BIODEGRADABLE POLYMER ENCAPSULATED SEROTONIN RECEPTOR ANTAGONIST AND METHOD FOR PREPARING THE SAME  <b>(57) Abstract</b>  A new class of biodegradable pharmaceutical compositions useful as sustained release medicamentous compositions, including methods of making and methods of using these compositions, are described and claimed. The method of making these compositions includes the steps of: a) dry mixing of a pharmaceutically active molecule with a biodegradable polymer; b) melt extruding the mixture to form a solid solution of the active molecule in the polymer; and c) pulverizing the solid solution to form microparticles such that they can be formed into injectable formulations. Preferred embodiments include pharmaceutical compositions of polylactide-co-glycolide and (+)- $\alpha$ -(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-piperidinemethanol (active ingredient) and a method for its formation. These compositions release the active ingredient at a steady rate over a period of days to weeks. The active ingredient antagonizes the effects of serotonin at the 5HT <sub>2A</sub> receptor and are useful in treating various conditions such as, for example, psychoses including schizophrenia, obsessive compulsive disorder, sleep disorder, depression, anorexia, anxiety, drug addiction and bipolar disorders.		

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

# [12] 发明专利申请公开说明书

A61K 9/16  
A61K 31/445 A61P 25/18  
A61P 25/24 A61P 25/30  
A61P 9/10

[21] 申请号 99814583.1

[43] 公开日 2002 年 1 月 9 日

[11] 公开号 CN 1330536A

[22] 申请日 1999.11.22 [21] 申请号 99814583.1

[30] 优先权

[32] 1998.12.16 [33] US [31] 09/212,986

[86] 国际申请 PCT/US99/27705 1999.11.22

[87] 国际公布 WO00/35423 英 2000.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.15

[71] 申请人 阿温蒂斯药物公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·S·科恩 S·J·汉雷

S·J·科米斯基

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事  
务所

代理人 周中琦

权利要求书 7 页 说明书 31 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 生物可降解聚合物包封的 5-羟色胺受体拮抗剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明描述了并要求保护一类新的用作持续释放药物组合物的生物可降解药物组合物,制备所述组合物的方法和使用所述组合物的方法。制备所述组合物的方法包括下述步骤:a)将药物活性分子与生物可降解聚合物干燥混合;b)将所述混合物熔体挤出以形成活性分子在聚合物中的固溶液;c)将所述固溶液粉碎以形成微颗粒,这样可将其形成注射剂。优选的实施方案包括丙交酯乙交酯共聚物与(+)- $\alpha$ -(2,3-二甲氧基苯基)-1-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-哌啶甲醇(活性组分)的药物组合物及其制备方法。这些组合物在数天-数周期间内以稳定速度释放该活性组分。该活性组分拮抗 5-羟色胺在 5HT<sub>2A</sub> 受体上的作用,并且可用于治疗多种病症,例如精神病,包括精神分裂症、强迫症、睡眠障碍、抑郁症、厌食、焦虑症、药物成瘾和双相性精神障碍。

知识产权出版社出版

BEST AVAILABLE COPY

ISSN 1008-4274

US 5439688及其引用文献描述了制备用于持续释放和/或控制释放药物的药物组合物的方法，其中是使用生物可降解聚合物，并且组合物含有天然或合成肽的盐作为活性物质。

US 5456917描述了制备用于持续释放药物的可植入生物可降解材料的方法。

US 5456923描述了制备其中药物溶解或分散在聚合物载体或稀释剂中的固体分散体的方法。所述固体分散体是在双螺杆挤压机中形成的。

US 5505963描述了制备不含有有机溶剂的口服给药用药物组合物的方法。该方法采用了活性组分与在高温下可溶于活性组分中的可熔辅料的固化颗粒。

控释杂志 (J. Controlled Release), 28 (1994) 121-129描述了关于使用各种生物可降解聚合物的药物释放系统的综述。

国际药理学 (Pharmacy International), (1986), 7 (12), 316-18描述了关于从生物可降解聚合物骨架给药器中控制药物释放的综述。

本文引用的所有文献都全文引入本发明以作参考。

### 发明简述

因此，本发明的目的是提供用于形成其中药物分子基本上溶解在形成固溶液的聚合物基质中的微颗粒的熔体挤出方法。本发明的另一目的是提供能在延长时间内以持续释放速度释放药物分子的微颗粒。本发明的目的还是提供治疗各种CNS疾病的可注射微颗粒剂，所述疾病包括可通过拮抗5-羟色胺在5HT<sub>2</sub>受体上的作用来治疗的疾病或病症，例如精神分裂症、强迫症、睡眠障碍、抑郁症、焦虑症、厌食和药物成瘾。

令人惊奇的是，现已发现，生物可降解聚合物与药物活性分子的固溶液可通过熔体挤出法制得。通过单独和/或联合使用本发明方法所获得的一些优点是：a) 药物活性化合物基本上溶解在形成固溶液的生物可降解聚合物中；b) 本发明组合物可方便地形成微颗粒；

药物活性分子与聚合物的混合重量比根据药物活性分子、聚合物的类型、和药物组合物的预期应用而变。药物活性分子与聚合物的重量比优选为约5:95 - 约25:75、更优选为约10:90 - 约20:80、最优选为约10:90 - 约15:85。

如上所述，通过实施本发明方法所获得的重要益处是药物活性分子充分地溶解在聚合物基质中。根据预期最终应用和预期的药物活性分子释放速度来控制药物活性分子在聚合物基质中溶解的程度。优选至少50%重量的药物活性分子溶解在聚合物中，更优选至少约90%重量的药物活性分子溶解在聚合物中，其中所述重量百分比是按药物组合物中药物活性分子的总重量计的。

如上所述，本发明微颗粒形式的药物组合物特别适用于注射剂，即非胃肠道给药制剂。为了进行非胃肠道给药，可将微颗粒分散和/或溶解在生理可接受药物载体中，并且以悬浮液或溶液的形式给药。适合载体的实例有水、盐水、葡萄糖溶液、果糖溶液、乙醇、或动物油、植物油或合成油。药物载体还可包含防腐剂例如苯甲醇、缓冲剂等本领域已知的添加剂。可用于肌肉注射的一些油是芝麻油、橄榄油、花生油、玉米油、杏仁油、棉子油、花生油和蓖麻油，芝麻油是优选的。本发明持续释放制剂优选肌肉、皮下或静脉内给药，肌肉给药是更优选的，如果对于患者的需要是适当的话，也可以采用其它给药途径，例如口服、透皮、鼻喷雾等。

可将本发明微颗粒与惰性载体混合，并按照本领域已知方法用于实验室分析以测定从微颗粒释放出的药物活性分子在患者的尿、血清等中的浓度。

因此，当对患者给药时，依据本发明方法形成的悬浮液或溶液以足以拮抗5-羟色胺在5HT<sub>2A</sub>受体上的作用的量在至少约2周、更优选约2周 - 约一个月期间内释放药物活性分子。然而，如果需要的话，也可以制备能在超过一个月的期间内释放药物活性分子的悬浮液或溶液，以将这样的悬浮液或溶液对所需患者给药。

在一个优选的实施方案中，本发明提供了制备药物组合物的方